

Contribution à l'étude
de la Métallothérapie
des Néoplasmes

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 Décembre 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles COSAR

Ingénieur-Chimiste

Licencié ès Sciences

Lauréat de la Faculté des Sciences (Prix Victor Grignard)

Né le 29 Octobre 1900, à VILLEFRANCHE (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1939

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MÉTALLOTHÉRAPIE DES NÉOPLASMES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'étude
de la Métallothérapie
des Néoplasmes

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 Décembre 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles COSAR

Ingénieur-Chimiste

Licencié ès Sciences

Lauréat de la Faculté des Sciences (Prix Victor Grignard)

Né le 29 Octobre 1900, à VILLEFRANCHE (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVÉ-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales.....	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PATEL.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses.....	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	COURMONT.
Chimie biologique et médicale.....	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie.....	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne.....	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique.....	HERMANN.
Anatomie pathologique.....	CORDIER.
Chirurgie opératoire.....	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	J.-F. MARTIN.
Médecine légale.....	SANTY.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie.....	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	ROCHAIX.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon).
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

AGREGES

MM.	MM	MM	MM
GABRIELLE	P. RAVAUULT	CLAVEL	FROMENT (R.).
CHAMBON	PIGEAUD	LEVRAT	MARTIN (P.-E.).
REVOL	CROIZAT	BANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	DELORE	VALLET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	



EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. MOREL, *président*, BERARD, *assesseur* ;
F. ARLOING

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Dont toute une vie de travail m'a
tracé le chemin.

A MA MERE

Avec toute ma reconnaissance
filiale.

A MA FEMME

Grâce à elle, ces années de labeur
m'ont été douces.

A MES FILS

PAUL,
MICHEL.

A MON ONCLE

L'ARCHIPRÊTRE A. COSAR

Il n'a cessé de m'entourer de sa
tendre sollicitude.

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MEUNIER
Professeur à la Faculté des Sciences de Lyon
Directeur de l'Ecole de Chimie Industrielle
Officier de la Légion d'honneur

Ancien élève de l'Ecole de Chimie,
je dois à cette institution ma formation scientifique. Respectueusement,
je dédie ce travail à son Directeur,
notre vénéré Maître.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Chimie organique et de Toxicologie

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse. Que le savant dont les con-
seils nous ont éclairés veuille bien
trouver ici l'expression de notre
vive reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERARD

Professeur de Clinique chirurgicale
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. ARLOING

Professeur de Médecine expérimentale et de Bactériologie
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous prions ces Maîtres de la
Chirurgie et de la Médecine de bien
vouloir agréer l'hommage de notre
profond respect et de notre gra-
titude.

•

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOSSERAND

Médecin des Hôpitaux

Il a bien voulu nous guider dans
notre travail. Nous lui exprimons
notre reconnaissance respectueuse.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX
DE LYON

Contribution à l'étude de la Métallothérapie des Néoplasmes

INTRODUCTION

Nous avons passé en revue dans la littérature médicale les travaux relatifs au traitement *purement médical* du cancer humain et du cancer expérimental par les métaux et leurs composés : oxydes, sels et complexes.

Le but de notre travail a été de grouper et de condenser les renseignements recueillis sur les résultats positifs de cette thérapeutique, ces bases pouvant servir de point de départ pour des travaux ultérieurs.

Nous avons écarté tous les cas où la métallothérapie s'ajoutait à un traitement soit par la chirurgie, soit par le radium ou les rayons X. Il en résulte que les sujets dont nous aurons à nous occuper seront presque tous arrivés au stade de l'état désespéré ; il ne serait en effet pas licite de faire perdre à un malade opérable un temps précieux pour lui faire suivre un traitement dont l'efficacité est, malgré tout, encore aléatoire.

Cette considération explique néanmoins pourquoi les chances de succès de la métallothérapie appliquée dans ces conditions seront forcément très minimes.

Nous suivrons l'ordre de la classification chimique des métaux, c'est-à-dire qu'après avoir étudié le Baryum, métal alcalino-terreux, nous verrons la série magnésienne avec le Magnésium, le Cadmium, le Fer et le Cobalt, puis deux métaux des terres rares : le Cérium et le Praséodyme. Nous arriverons ensuite au Titane, puis au Cuivre et au Plomb, et enfin à deux métaux de la mine du platine : l'Osmium et le Ruthénium.

Nous consacrerons un chapitre particulier à la Multimétallothérapie de Vernes.

CHAPITRE PREMIER

BARYUM

La question du Baryum comme agent spécifique antinéoplasique a été particulièrement étudiée à l'Institut du Cancer de l'Université de Louvain, par J. Maisin [55] et ses collaborateurs Y. Pourbaix, J. Detroux et H. Vassiliadis.

Avant d'aborder l'étude de son action sur la cellule et les tissus cancéreux, nous examinerons quelques propriétés particulières de l'ion Baryum : sa toxicité, son action sur l'élimination du Calcium et sur le métabolisme cellulaire.

TOXICITÉ

Le Baryum est beaucoup plus toxique que le Calcium et le Strontium, la dose maxima tolérable par jour est de 0,10 à 0,20 gr. sous forme de Chlorure ou de Carbonate.

ACTION DU BARYUM SUR L'ÉLIMINATION DU CALCIUM

Sa considération se rapporte à notre étude en ce sens que Maisin a constaté, au cours de traitements de cancers par le Baryum, des troubles par déficience calcique.

Loeb avait déjà démontré l'antagonisme qui existe entre le Calcium et le Magnésium ; on sait aussi que d'autres métaux bivalents, tels que le Strontium et le Mercure, produisent un départ de Calcium.

En injectant des cobayes avec des quantités variables de Baryum et en dosant le Calcium éliminé dans les urines et les fèces, on trouva par exemple que l'injection de 0,12 mgr. et de 0,036 mgr. de Ba déterminait des éliminations calciques respectivement supérieures de 31,30 mgr. et 10 mgr. à celles des animaux témoins.

Ces résultats furent confirmés par des expériences d'ionisation de cobayes avec des électrodes de gluconate de Baryum.

Dans tous les cas on a trouvé que la quantité de Calcium éliminé était hors de proportion avec celle de Baryum injecté ; il y a plus qu'une substitution du Calcium par le Baryum ; peut-être a-t-on affaire à une action du Baryum sur l'un des mécanismes régulateurs du Calcium.

La conséquence pratique de ces remarques est qu'il faut éviter la décalcification des cancéreux traités au Baryum ; on leur fait des injections compensatrices de gluconate de Calcium.

ACTION DU BARYUM SUR LE MÉTABOLISME DE LA CELLULE NORMALE

Warburg ayant montré que la déficience cellulaire du cancer est due à un trouble de l'oxydation de l'acide lactique et Pourbaix ayant de son côté prouvé qu'un corps cancérigène inhibait partiellement la

respiration de la cellule normale, Maisin a voulu étudier si le Baryum avait une action sur la respiration cellulaire.

Il a employé la méthode de Warburg qui opère sur des coupes de foie de cobayes de 5 semaines introduites soit dans une solution de Ringer bicarbonatée glucosée à 0,2 %, de pH=7,4, soit dans la même solution additionnée de sels de Baryum. Il a mesuré les consommations d'oxygène correspondant aux additions des sels ci-dessous dans le Ringer :

Chlorure de Baryum ;

Gluconate de Baryum ;

Saccharate acide de Baryum ;

pour chacun de ces trois sels il a opéré avec des concentrations fortes de Baryum : $1,8 \times 10^{-4}$ et des concentrations faibles : $1,8 \times 10^{-6}$.

Tous les résultats étant rapportés aux contrôles, Maisin trouva que le chlorure à forte dose inhibe sensiblement la respiration de la cellule normale (19,3 % de moins que le témoin) et que le gluconate l'inhibe légèrement (13 % de moins que le témoin).

ACTION DU BARYUM SUR LE MÉTABOLISME DE LA CELLULE CANCÉREUSE

Les mêmes expériences furent reprises en remplaçant les fragments d'organes sains par des tissus cancéreux enlevés au cours d'opérations chirurgicales.

Maisin fit alors les très intéressantes constatations suivantes :

Le chlorure de Baryum concentré inhibe de 20 %

la respiration de la cellule cancéreuse et le gluconate faible l'accélère très nettement : 72,8 %.

Le tableau ci-dessous donne le détail des nombres obtenus avec les divers tissus néoplasiques expérimentés. Les valeurs exprimées indiquent le nombre de millimètres cubes d'oxygène absorbés par heure et par milligramme de tissu sec.

TISSUS	Ringer normal	Ringer + $1,8 \times 10^{-4}$ Ba			Ringer + $1,8 \times 10^{-6}$ Ba		
		Chlorure	Gluconate	Saccharate	Chlorure	Gluconate	Saccharate
Ganglion métastase sein	11,6	15,3	9,4				
Ganglion métastase sein	4,7	5,3				5,4	
Ganglion axillaire cancer parotide	7,3		3,2		12,7	10,8	
Métastase épithélioma cellulaire	5,8	5,1	13,2		10,0	14,4	
Récidive cancer lèvre	9,5	4,6		13,5	6,4		8,8
Lymphosarcome	12,5			11,8			14,2
Ganglion métastase épithélioma	5,8			2,6			4,5
Moyennes des contrôles		8,0	8,3	9,2	7,8	5,9	9,2
Moyennes sels de Ba...		6,4	8,3	9,6	10,2	10,2	9,2
Différences %.....		- 20,0	0	+ 4,3	+ 11,5	+ 72,8	0

Il semble donc prouvé que certains sels de Baryum, employés à des concentrations convenables, excitent la respiration de la cellule cancéreuse qui devient semblable à la cellule normale à respiration intense avec glycolyse anaérobie marquée.

ETUDE SUR LES ANIMAUX CANCEREUX

Les expériences ont été faites sur des souris blanches badigeonnées au goudron 3 fois par semaine pendant 4 mois.

I. — IMPORTANCE DE LA DOSE

Les souris étaient divisées en 3 lots :

1° Un lot A dont les animaux recevaient 3 fois par semaine, à partir du début du badigeonnage, une goutte de chlorure de Baryum à 1/10.000 ;

2° Un lot B recevant 6 fois par semaine une goutte à 1/1.000.000 ;

3° Enfin un lot C servant de témoin.

Le tableau ci-dessous donne, pour chaque lot, le pourcentage d'animaux cancéreux relevés au bout des temps indiqués dans la première colonne :

Jours	Lot A	Lot B	Lot C
90	—	—	—
120	—	—	2,5 %
150	5 %	—	5
180	21	2,9 %	15
210	37	9	25
240	62	12	35

On voit donc que *le Baryum à dose relativement forte favorise l'apparition et l'évolution du cancer alors qu'au contraire, à dose 50 fois plus faible, il joue un rôle prophylactique indiscutable.*

II. — IMPORTANCE DE L'ANION DES SELS DE BA EMPLOYÉS

Maisin, se basant sur ce que le métabolisme des hydrates de carbone est troublé dans la cellule cancéreuse, a orienté ses essais principalement vers des composés hydrocarbonés renfermant du Baryum.

Les corps les mieux étudiés ont été, dans ce groupe :

Le saccharate acide de Baryum ;

Le saccharate neutre de Baryum ;

Le gluconate de Baryum ;

Le glycuronate de Baryum.

Et enfin, dans une autre famille :

L'oxyquinoléate de Baryum-disulfonate de Potassium.

Le tableau ci-dessous indique les pourcentages d'animaux cancéreux relevés chez :

1° Un lot D de souris recevant 3 fois par semaine 1 goutte de saccharate de Ba à 1/10.000 ;

2° Un lot E recevant 3 fois par semaine 1 goutte d'oxyquinoléate à 1/10.000 ;

3° Un lot F : 3 fois par semaine 1 goutte de chlorure de Baryum à 1/10.000 ;

4° Enfin un lot G de souris contrôles :

Jours	Lot D	Lot E	Lot F	Lot G
90	—	—	—	—
120	—	3 %	7 %	0,8 %
150	1 %	11	17,5	8,6
180	7	22	40,5	28,6
210	13,8	32	56,0	42,0
240	17,8	37	70,0	53,6

On voit que le *saccharate* et le *chlorure* ont des effets opposés, à doses égales ou, ce qui revient au même, la marge de sécurité avec le *saccharate* est beaucoup plus grande qu'avec le *chlorure*.

L'oxyquinoléate est un peu moins efficace que le *saccharate*, le *gluconate* et le *glycuronate* le sont encore moins.

Maisin s'est demandé si l'activité du *saccharate* de Ba n'était pas due uniquement à l'anion *saccharique*. Il a, dans le but de le rechercher, donné à un lot de souris goudronnées, 3 fois par semaine une goutte de *saccharate* de sodium à 1 %; or chez ces dernières les cancers se sont comportés exactement comme chez les témoins. L'anion *saccharique* seul est donc inefficace.

Par divers tâtonnements on a déterminé que, pour la souris, la dose optima antiblastique de *saccharate* de Baryum était de 1 goutte de la solution à 1/10.000 tous les 2 jours.

ETUDE CLINIQUE

Poursuivant le plan que nous nous sommes tracé, nous n'examinerons que les cas où la baryothérapie a été employée seule, à l'exclusion de ceux où le Baryum fut pris comme un adjuvant de la curiethérapie et de la roentgenthérapie.

I. — TRAITEMENT DE PETITS CANCERS CUTANÉS

Les auteurs avaient, au moment de leur publication, en 1935, une quinzaine de cas entièrement cicatrisés depuis 1 à 3 ans.

Cinq sont exposés succinctement ci-dessous :

Dossier N° 6.419. — Epithélioma spinocellulaire de la lèvre inférieure de 0,5 cm. de diamètre. Pas de ganglions.

Le 25-8-32 : mis en traitement par le saccharate de Baryum, 10 gouttes tous les jours.

Le 30-9-32 : diminution considérable de volume.

Le 11-11-32 : effacement complet des bords, sauf la partie supérieure.

Le 13-1-33 : cicatrisation parfaite.

Le 20-12-34 : la cicatrisation se maintient.

Dossier N° 6.603. — Epithélioma spinocellulaire du dos du nez, 2 cm. de long $\times$ 1 cm. de large.

Le 3-10-32 : mis au saccharate de Ba, 10 gouttes tous les 2 jours.

Le 30-5-34 : cicatrisation complète.

Se maintient.

Dossier N° 6.685. — Epithélioma spinocellulaire du menton, du volume d'un pois.

Le 6-5-32 : mis à 5 gouttes de saccharate de Ba tous les 2 jours.

Le 10-5-32 : cicatrisation complète.

Se maintient.

Dossier N° 6.687. — Epithélioma dermoïde de la pointe du nez. Surface de 1,5 cm. de diamètre.

Le 15-11-32 : mis à 10 gouttes saccharate de Ba tous les 2 jours.

Le 23-11-33 : cicatrisation parfaite.

Se maintient.

Dossier N° 7.664. — Epithélioma spinocellulaire de la lèvre supérieure, du volume d'une fève.

Le 4-4-33 : mis à 5 gouttes de saccharate de Ba tous les 2 jours.

Le 23-5-33 : cicatrisation parfaite.

Se maintient.

La tumeur met toujours au moins un mois pour disparaître ; la diminution est très rapide au début de la cure, plus lente au bout de quelques jours.

Dans certains cas, au contraire, on constate d'abord une congestion qui se résorbe après une quinzaine de jours.

II. — TRAITEMENT A TITRE PALLIATIF DE CANCERS DÉSESPÉRÉS

Les essais ont porté sur toutes sortes de variétés de cancers : épithéliomas épidermoïdes de sièges variés, épithéliomas des muqueuses à épithélium cylindro-

cubique, épithéliomas des glandes, diverses variétés de sarcomes.

Bien entendu, partant de stades désespérés, on ne pouvait espérer des guérisons ; on a seulement constaté des améliorations caractérisées par :

- 1° Relèvement de l'état général ;
- 2° Augmentation de poids ;
- 3° Amélioration de la formule sanguine (surtout rouge) ;
- 4° Baisse nette de tension chez les hypertendus ;
- 5° Augmentation de l'indice oscillométrique chez les artério-scléreux ;
- 6° Abaissement de la cholestérinémie ;
- 7° Amélioration de l'indice réfractométrique (dans 73 % des cas) ;
- 8° Amélioration de la vitesse de sédimentation globulaire (dans 68 % des cas).

En ce qui concerne les tumeurs elles-mêmes, on note souvent une décongestion avec atrophie, dessiccation et même quelquefois liquéfaction en un liquide séreux ou séro-sanguinolent.

Voici quelques cas parmi les plus typiques :

Dossier N° 5.573. — Récidive de métastase ganglionnaire cervicale d'épithélioma du pharynx, traité jadis par télécuriethérapie. Ganglion du volume d'un œuf de pigeon, mobile.

Le 5-5-33 : 10 gouttes de saccharate de Ba tous les 2 jours.

Le 2-3-34 : il reste une petite fève à peine perceptible.

Dossier N° 5.565. — Métastase ganglionnaire cervicale d'épithélioma de la lèvre. Volume d'un œuf de poule.

Le 12-3-33 : mis à 10 gouttes de saccharate de Ba tous les 2 jours.

Le 28-11-33 : la récidence est cicatrisée. Ganglions réduits au volume d'une noisette et continuant à diminuer lentement.

Dossier N° 5.767. — Epithélioma glandulaire du rectum récidivant 7 mois après l'irradiation.

Le 8-3-32 : mis au saccharate de Ba, 5 gouttes tous les 2 jours.

Le 12-1-33 : disparition totale des bourgeons néoplasiques. Plus de trace d'induration.

Se maintient fin 1934.

Dossier N° 7.578. — Epithélioma glandulaire du rectum récidivant 11 mois après irradiation. Vaste récidence bourgeonnante circulaire.

Le 8-8-33 : mis au saccharate de Ba, 10 gouttes tous les 2 jours.

Le 8-9-34 : sténose souple qu'on dilate au doigt. Reste une petite induration du volume d'une noisette, à droite.

Le 19-3-35 : disparition de toute induration.

Etat général brillant.

Dossier N° 7.799. — Epithélioma glandulaire du rectum récidivant 3 mois après l'irradiation.

Le 3-11-33 : mis à 10 gouttes de saccharate de Ba tous les 2 jours.

Le 7-9-34 : cicatrisation parfaite.

Se maintient au début 1935.

Cas 1 : de K... — Cancer spinocellulaire de la face interne de la joue, traité par radiumthérapie le 6-2-33. Suites normales, disparition de la tumeur le 3-4-33.

Le 10-7-33 : l'ulcération réapparaît, biopsie positive. En même temps apparition d'une tumeur de la grosseur d'un haricot au niveau de l'angle maxillaire gauche.

La baryothérapie est instituée avec le consentement du malade, sous forme de 5 gouttes tous les 2 jours, le matin à jeun, d'une solution stabilisée de saccharate de baryum à 1/10.000 additionnée de saccharate d'argent à 1/1.000.000 pour empêcher toute fermentation.

Le 25-7-33 : augmentation nette de volume du ganglion, l'ulcération buccale est stationnaire.

Le 17-8-33 : l'ulcération et le ganglion semblent rétro-céder.

Le 12-9-33 : on note la guérison complète de l'ulcération et la disparition du ganglion.

Cet état de guérison clinique se maintient depuis 16 mois, en même temps que l'état général est excellent. Le malade continue à prendre son médicament.

Cas 2 : M... T... — Petit épithélioma du voile du palais. Dimensions 1,5×1 cm. Biopsie spinocellulaire. Traité au radium en janvier 1932. Guérison.

Récidive vérifiée au microscope en janvier 1934 avec extension vers le pilier antérieur de l'amygdale.

Avec le consentement du malade, la baryothérapie est instaurée sous forme de 5 gouttes tous les 2 jours, le matin à jeun, de la solution habituelle de saccharate de Ba.

Le 20-2-33 : statu quo.

Le 25-3-33 : peut-être légère rétrocession.

Le 26-4-33 : cicatrisation de l'ulcère avec persistance de papillomatose en surface.

Le 15-5-33 : guérison qui se maintient depuis lors.

Le malade continue à prendre régulièrement son médicament.

INDICATIONS PRATIQUES POUR L'APPLICATION
DE LA BARYOTHÉRAPIE EN CLINIQUE

Le composé le plus efficace a été le saccharate de Baryum employé à la dilution de 1/10.000 et à la dose de 2 à 10 gouttes tous les 2 jours, le matin à jeun, dans un peu d'eau distillée, ou encore 1 à 5 gouttes tous les jours.

Pour éviter la fermentation du saccharate de Baryum on ajoute une trace de saccharate d'Argent et, pour éviter sa lactonisation, du saccharate de soude.

Commencer le traitement par des doses très faibles, puis arriver progressivement aux quantités indiquées ci-dessus sans jamais les dépasser.

Maisin conseille de continuer pendant toute la vie du malade ou tout au moins jusqu'à guérison certaine.

Enfin, pour pallier à la décalcification déclenchée par l'ingestion du Baryum, injecter 2 ou 3 fois par semaine 1 gr. de gluconate de Calcium.

COMPOSES ASCORBIQUES RENFERMANT
DU BARYUM

Nous verrons au chapitre du Fer et à celui du Cuivre que F. Arloing, A. Morel et A. Josserand [4] ont fait entrer le Baryum dans certains de leurs complexes préparés à partir de la vitamine C ; nous citerons en particulier les complexes déhydrascorbiques ferrico-barytico-sodique et cupri-barytico-sodique qui sont doués de propriétés antiblastiques certaines.



CHAPITRE II

MAGNESIUM

Avant de décrire les travaux d'Estas et ceux de Delbet, nous signalerons que Slosse et Reding commencèrent par employer le Magnésium métallique soit sous la forme colloïdale, soit sous celle de plaque introduite sous la peau.

EXPERIENCES D'ESTAS

P. Estas [34] cancérisait ses souris en les badigeonnant 3 fois par semaine à la nuque avec du goudron d'usine à gaz ; il faisait 50 applications par animal.

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Chaque semaine les souris recevaient 5 milligrammes de SO_4Mg en injection sous-cutanée, soit 1 cc. d'une solution à 5 gr. par litre. Le traitement était appliqué depuis le premier badigeonnage jusqu'à la mort de l'animal.

Au 150^e jour :

6,2 % des souris traitées portaient un cancer ;

11,1 % des souris témoins portaient un cancer.

Au 210^e jour on trouvait des cancers chez :

31,2 % des souris traitées ;

44,4 % des souris témoins.

Finalement 50 % seulement des souris magnésiées devinrent cancéreuses alors que toutes les souris témoins succombèrent à des néoplasmes.

Chez les unes et les autres on observa le même pourcentage de métastases : 40 %.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

On doubla la dose de SO_4Mg , c'est-à-dire qu'on en administra 10 mgr. par semaine. On releva les proportions suivantes d'animaux cancéreux :

Au 150^e jour :

0 % chez les souris traitées et 18,7 % chez les contrôles ;

Au 210^e jour :

44,4 % chez les souris traitées et 81,2 % chez les contrôles ;

A la fin de l'expérience :

55 % chez les souris traitées et 82,6 % chez les contrôles.

En ce qui concerne l'évolution de l'affection, on n'a observé aucune métastase pulmonaire chez les souris traitées et 55 % chez les témoins.

ENSEMBLE DES DEUX SÉRIES D'EXPÉRIENCES

Il porte exactement sur un total de 100 souris ; on compte :

Au 150^e jour :

4 % de cancers chez les souris magnésiées et 15,38 % chez les témoins ;

Au 210^e jour :

36 % de cancers chez les souris magnésiées et 65,38 % chez les témoins ;

A la fin :

52 % de cancers chez les souris magnésiées et 88,46 % chez les témoins.

Et :

20 % de métastases pulmonaires chez les animaux injectés ;

48 % chez les témoins.

La dose employée dans la deuxième série d'expériences se révélant comme nettement plus efficace que celle de la première série, il faudrait, pour arriver à un bon résultat chez l'homme, injecter 20 gr. de $\text{SO}^4 \text{Mg}$ par semaine.

TRAVAUX DE DELBET

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES .

P. Delbet [27] a employé une solution magnésinée polyhalogénée ayant comme composition :

Chlorure de Magnésium	11,84	0/00
Bromure de Magnésium	0,40	0/00
Iodure de Magnésium	0,002	0/00
Fluorure de Magnésium	0,018	0/00

Il en injectait chaque jour sous la peau de ses animaux d'expériences :

1/2 à 1/3 de centimètre cube chez les souris,
Et 4 cc. chez les cobayes.

De plus, leurs aliments, constitués en majorité par du pain, étaient trempés dans cette solution.

Les animaux étaient ainsi préparés pendant 4 ou 5 jours puis greffés ; le traitement continuait ensuite.

Les injections prophylactiques n'ont eu aucune action sur la prise des greffes ; mais dans tous les cas, qui comportaient cependant 4 types différents d'épithéliomas et un type de sarcome, le volume des tumeurs des animaux magnésiés fut toujours très inférieur à celui qu'on observa chez les témoins.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Dans une autre série d'expériences, Delbet a greffé sur 2 lots d'animaux des tumeurs prélevées, d'une part sur des animaux magnésiés et, d'autre part, pour

constituer des témoins, sur des animaux non traités.

Les aptitudes à la greffe se révélèrent fort différentes et, même dans les cas de réussite au premier passage, les tumeurs se développaient très peu ; l'aptitude de la lignée magnésiée finit même, après plusieurs passages, par s'éteindre totalement. Comme on admet ordinairement que la seule preuve de la nature néoplasique d'une tumeur est la possibilité de la greffer en série, on peut dire qu'un cancer cesse d'être un cancer après un ou deux passages sur des animaux magnésiés.

Delbet constata également qu'après l'exérèse chirurgicale des tumeurs greffées une repullulation rapide se produit chez les témoins alors qu'on n'a pas de récidence chez les animaux magnésiés.

TROISIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Elle consistait [28] à introduire de petits cailloux stérilisés dans la vésicule biliaire de cobayes. Une moitié de ces animaux subit le traitement magnésié ci-dessus indiqué, l'autre moitié servant de témoin.

On constata, d'une part, que les lésions des témoins furent macroscopiquement beaucoup plus développées, unissant le foie aux viscères voisins et englobant la vésicule dans des paquets d'adhérences alors que celles des cobayes magnésiés étaient insignifiantes, sans adhérences, et laissant la vésicule relativement intègre ; mais encore, fait beaucoup plus intéressant, la nature microscopique des unes et des autres se montra fort différente. Alors que chez les

témoins les lésions ont tout à fait l'aspect histologique d'épithéliomas alvéolaires, chez les cobayes magnésiés au contraire on ne voit qu'un épaississement de la paroi, épaississement qui tend même à s'atténuer.

Comme application pratique de ces constatations, Delbet signale, dans sa publication, qu'il sature de Magnésium les cancéreux avant de les opérer. Il emploie la voie gastrique, sous-cutanée et rectale, de manière à faire absorber de 800 cc. à 1 litre de sa solution.

CHAPITRE III

CADMIUM

I. — SELS HALOGENES

J. Maisin [54] a prétendu que le Cadmium, le Strontium et le Baryum ont des propriétés antinéoplasiques spécifiques ou quasi-spécifiques.

En dehors du Baryum, dont l'étude a fait l'objet d'un chapitre détaillé, ce serait le Cadmium qui aurait le maximum d'efficacité contre le cancer de l'homme et contre le cancer du goudron de la souris.

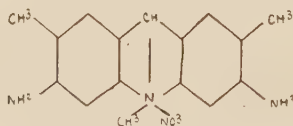
Le Cadmium est administré par voie buccale sous forme de sel halogéné soluble et à des doses minimes : 1/50 à 2 milligrammes par jour. On détermine pour chaque malade la dose optima en augmentant progressivement, à partir de quantités très faibles, et jugeant de leur effet. On peut ainsi atteindre un maximum journalier de 3 à 4 centigrammes, ce qui est bien inférieur aux doses toxiques.

Maisin a constaté des disparitions de véritables tumeurs cancéreuses telles que : épithéliomas de la peau, récidives de cancers du sein. L'amélioration se constate après 2 ou 3 semaines de traitement, mais ce dernier doit être prolongé plusieurs mois.

On a augmenté l'efficacité de cette thérapeutique en associant les 3 ions : Cadmium, Strontium, Baryum.

II. — ACRIDINE CADMIEE

P. Hüsey [43], se basant à la fois sur les propriétés cancérigènes du Cadmium et sur l'affinité de certains colorants pour le tissu néoplasique, a obtenu d'excellents résultats en traitant le carcinome de la souris par le dérivé cadmié du nitrate de 2-7 diméthyl 3-6 diaminométhylacridine :



Ce dérivé est beaucoup moins toxique que celui du nitrate de 2-7 diméthyl 3-6 méthyldiaminométhylacridine également expérimenté.

L'action est préventive et curative. Si l'on commence le traitement quand la tumeur est déjà développée, il est bien préférable de faire les injections non pas au sein même de cette dernière, mais autour ou même en des points éloignés.

Nous n'avons pas d'observations sur des cancers humains.

Les relevés ci-dessous des expériences sur les animaux illustrent la valeur des résultats obtenus ; en regard, à droite, sont notées les évolutions chez les souris contrôles greffées mais non traitées.

ACTION PROPHYLACTIQUE

Témoins

- | | |
|---|---|
| 5 II. — 0,1 mgr. acridine cadmiée
+ 2 cc. bouillie cancéreuse. | 5 II. — 2 cc. bouillie cancéreuse. |
| 12 II. — Aucune tumeur. | 14 II. — Tumeur comme une noisette. |
| 26 II. — Aucune tumeur. | 20 II. — Mort avec tumeur comme
une noix. |
| 15 III. — Mort sans tumeur. | |
| 19 II. — 0,05 mgr. acridine cadmiée
+ 2 cc. bouillie cancéreuse. | 19 II. — 2 cc. bouillie cancéreuse. |
| 26 II. — Aucune tumeur. | 26 II. — Tumeur comme un pois. |
| 21 III. — Aucune tumeur. | 19 III. — Mort avec tumeur comme
une noix. |
| 31 III. — Aucune tumeur. | |

ACTION CURATIVE

Témoins

A. — Injection au sein de la tumeur.

- | | |
|--|--|
| 19 II. — 0,05 mgr. injecté dans tu-
meur grosse comme une noisette. | 19 II. — Tumeur comme une noisette. |
| 26 II. — Tumeur sans augmentation. | 20 III. — Mort avec tumeur plus
grosse qu'une noix. |
| 22 III. — Tumeur légèrement accrue. | |
| 2 IV. — Mort avec tumeur à peine
plus grosse qu'une noisette. | |

B. — Injection autour de la tumeur.

- | | |
|--|---|
| 4 X. — 4 cc. solution 1/20.000 en
injection sous-cutanée autour
d'une tumeur grosse comme un
noyau de cerise. | 3 X. — Tumeur grosse comme un
noyau de cerise. |
| 6 X. — La tumeur diminue. | 6 X. — La tumeur grossit. |
| 9 X. — Tumeur à peine palpable. | |
| 12 X. — Tumeur disparue. | 12 X. — Tumeur comme une amande. |
| 25 X. — Souris bien portante. | 25 X. — Mort. |

C. — Injection éloignée de la tumeur.

- | | |
|---|--|
| 18 IV. — 0,2 cc. solution à 1/500 en
injection sous-cutanée en un point
éloigné d'une tumeur grosse
comme un pois. | 18 IV. — Tumeur grosse comme un
pois. |
| 20 IV. — Rien de changé. | |
| 24 IV. — La tumeur diminue. | 24 IV. — La tumeur grossit. |
| 28 IV. — Tumeur à peine palpable. | |
| 1 V. — Tumeur disparue. | 1 V. — Tumeur comme une amande. |

CHAPITRE IV

FER

F. Arloing, A. Morel et A. Jossierand [2, 3, 4, 5, 6, 9] ont expérimenté, dans le traitement du cancer, des complexes où le fer est associé à l'acide ascorbique et à ses dérivés d'oxydation (acide déhydrascorbique et à anneau lactonique conservé ou ouvert).

Ces auteurs ont surtout travaillé avec les deux composés solubles ci-dessous :

1° L'un, appelé *ferro-scorbone*, est une substance violet foncé obtenue par action du chlorure ferreux sur l'ascorbate de soude ;

2° L'autre, appelé *ferri-scorbone*, provient de l'action, en milieu sodique, du chlorure ferrique sur le premier produit d'oxydation de l'acide ascorbique. C'est une substance jaune, soluble dans l'eau.

A côté de ces composés bimétalliques ferrico-sodiques, des composés bi ou tri-métalliques ont été préparés qui renfermaient, en plus ou à la place du Sodium : du Calcium, du Baryum, du Magnésium et du Plomb.

C'est ainsi qu'ont été obtenus et essayés les dérivés : ferrico-calciqique, ferrico-barytico-sodique, ferrico-plombo-sodique.

ACTION SUR LE CANCER EXPERIMENTAL

Les essais ont été faits sur le cancer du testicule du lapin.

1° FERROSCORBONE

On constate rapidement, dans la majorité des cas, des œdèmes périlésionnels et une vaso-dilatation générale. A cet état succède soit une mort précocé, soit au contraire la résorption de l'œdème suivie d'une guérison complète de la tumeur.

2° FERRISCORBONE

Les œdèmes sont plus tardifs et moins intenses qu'avec la ferrosorbone. La guérison se produit dans 50 % des cas. Les auteurs ont constaté que l'association de l'allylthéobromine, en injection intraveineuse, facilite la résorption des œdèmes.

ACTION SUR LE CANCER HUMAIN

Les observations ont été recueillies au Centre régional anticancéreux de Lyon.

1° FERROSCORBONE SODIQUE

On fait chaque jour une injection intraveineuse de plusieurs centigrammes, cela pendant une dizaine de

jours. Dès le début du traitement on note une diminution des tumeurs et une amélioration de l'état général. A la fin se produisent souvent des œdèmes pérítumoraux qu'on traite par la théobromine.

2° FERRISCORBONE SODIQUE

Comme chez l'animal, les œdèmes sont plus rares et moins intenses qu'avec la ferrosorbone. L'amélioration est plus lente, mais l'action désinfiltrante est caractérisée.

3° FERRISCORBONE CALCIQUE

C'est le complexe ferrico-calcique de l'acide dihydroxyascorbique ; on l'emploie en injection intraveineuse à la dose de 0,025 gr. chaque jour. Les œdèmes périfocaux ne se produisent pas comme avec les deux composés sodiques. On constate une désinfiltration intense et une diminution de volume de la tumeur et des ganglions. Malheureusement une certaine intolérance survient après deux semaines de traitement et l'on est, de plus, souvent contraint, à cause d'une reprise de l'évolution cancéreuse, d'avoir recours, après ce traitement, à une autre ferriscorbone.

Le Calcium semble avoir, dans le complexe étudié, une action cancérolytique certaine.

4° FERRISCORBONE PLOMBO-SODIQUE

Ce composé paraît au contraire avoir un pouvoir cancéricide ; il est soluble ; les premiers essais d'injections intraveineuses ont été encourageants.

5° FERRISCORBONE BARYTICO-SODIQUE

Ce complexe, ainsi que le précédent, s'est montré actif dans des cas de cancers gastriques où on a constaté des désinfiltrations très nettes ainsi qu'une amélioration de l'état général et une diminution des troubles fonctionnels.

Dans les cancers bucco-pharyngés, il faut préférer, aux deux derniers corps, la ferriscorbone qui donne une meilleure détersion.

REMARQUES

1° Les auteurs ont constaté qu'on a, d'une façon générale, une efficacité maxima si l'on prend, au bout d'une dizaine d'injections, un autre complexe renfermant le même métal fondamental mais un autre métal secondaire ; ainsi on fait alterner les ferriscorbones calcique, plumbo-sodique, barytico-sodique, sans jamais revenir à des sels complexes déjà employés.

2° Nous verrons aux chapitres du Cuivre et du Titane qu'Arloing, Morel et Josserand [4, 6] sont parvenus à substituer le Cuivre et le Titane au Fer comme métal fondamental dans les composés bi ou

trimétalliques dérivés de l'acide ascorbique. Notons à ce sujet qu'on peut réaliser des alternances en changeant le métal fondamental, mais qu'on ne risque alors pas d'avoir des phénomènes d'accoutumance si l'on revient à un composé antérieurement employé.

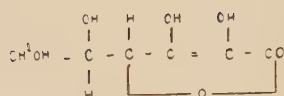
AMELIORATION DU SUPPORT ORGANIQUE

CHOIX DE L'ACIDE DÉHYDRASCORBIQUE

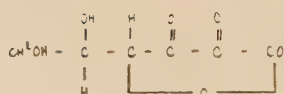
A ANNEAU LACTONIQUE OUVERT

Tout dernièrement une très intéressante publication a été faite par Bérard, Morel, Arloing, Josserand et Perrot [9], où l'action du support organique est mise en relief.

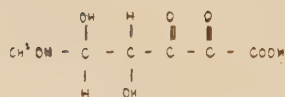
Se basant sur ce que, dans les complexes essayés, d'assez nombreux métaux pouvaient, sans en altérer beaucoup l'efficacité, être substitués les uns aux autres, ces auteurs ont pensé que l'action anticancéreuse de ces composés était due pour une grande part au support organique ; les métaux auraient un rôle de renforcement sur les actions fermentaires. Orientés dans cette voie, ils ont cherché à donner à ce support le maximum d'efficacité et sont arrivés à adopter l'acide déhydrascorbique à anneau lactonique ouvert qui se rattache de la façon suivante à l'acide ascorbique :



Acide ascorbique.



Acide déhydrascorbique.



Acide déhydrascorbique à anneau lactonique ouvert.

Ce dérivé présente sur ceux précédemment employés l'avantage d'être moins apte à se transformer en acide ascorbique ; or on sait que ce dernier favorise nettement le développement des tumeurs.

Au point de vue de l'application de ces complexes, nous préciserons que les ferroso-ferrico-sodiques sont les plus employés ; nous signalerons les principales indications et contre-indications.

Indications :

Ce sont celles qui tendent vers :

- 1° La désinfiltration et la détersion des tumeurs ;
- 2° Un traitement préliminaire avant intervention chirurgicale, radio ou curiethérapie ;
- 3° Soulagement des douleurs et amélioration de l'état général dans les cas inopérables.

Des résultats particulièrement remarquables ont été obtenus dans :

- a) Des cancers de l'œsophage et de la langue ;
- b) Des tumeurs médiogastriques.

Contre-indications :

- 1° Cancers opérables ou traitables par irradiation ;
- 2° Dans les cas désespérés, ceux qui sont à évolution lente sans graves troubles fonctionnels ou encore qui ne s'accompagnent pas de vives douleurs.

CHAPITRE V

COBALT

TRAVAUX DE NEUBERG ET DE SES COLLABORATEURS

Neuberg [58] et ses collaborateurs : Casparri et Löhe, ont trouvé que le Cobalt métallique colloïdal avait une action bienfaisante sur les tumeurs expérimentales.

Les mêmes auteurs étudièrent l'action des complexes cobaltiques sur les carcinomes et sarcomes spontanés ou transplantés chez la souris, le rat et le chien.

Par injection intraveineuse de chlorure de Cobaltipentamine ou chlorure purpuréocobaltique :



l'autolyse des tissus tumoraux subissait une accélération qui conduisait finalement à la résorption.

Casparri [19] obtint même de très bons résultats dans quelques cas de carcinome humain par injections intraveineuses de chlorure purpuréocobaltique.

TRAVAUX D'OGATA

Ces résultats furent confirmés par Ogata [59] et ses collaborateurs qui, par des injections sous-cutanées de chlorure purpuréocobaltique et de quelques autres sels complexes, tels que l'oxalate de dinitrocobaltidiamine, de formule :



obtinrent une nécrose intense des tumeurs.

CHAPITRE VI

CERIUM

Karl Lewin [50], dans une étude systématique de nombreuses combinaisons iodées pour le traitement des tumeurs malignes, a retenu l'Iodure de Cérium comme présentant une action très marquée.

Sa préparation a été baptisée *Introcid* ; elle est administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. Par les deux premières voies les injections sont douloureuses, par la dernière elles sont indolores. On constate cependant souvent une irritation locale qu'on atténue en mélangeant à la solution d'Introcid 5 à 10 cc. de sang préalablement tirés avec la seringue.

L'auteur n'indique malheureusement pas la concentration de l'Introcid en Iodure de Cérium ; il signale que cette spécialité est fabriquée par l'usine de Werchow dans le Niederlausitz. Il commence par 1 à 2 cc. en injections intraveineuses puis augmente lentement de 1 cc. par dose jusqu'à 5 ou 6 cc. Il fait 3 injections par semaine.

A titre d'indication nous rapporterons que L. C. Maxwell et F. Bischoff [56] ont déterminé que la dose léthale intraveineuse est de 10 mgr. de Chlorure

de Cérium par kilog chez le lapin et de 50 à 60 mgr. chez le rat.

Un grand nombre de cancéreux ont été traités par l'Introcid ; tous étaient des malades désespérés arrivés à un degré de cachexie extrême et sur lesquels aucune autre thérapeutique n'était susceptible d'agir.

Voici les cas cités comme les plus caractéristiques parmi ceux traités à la clinique de la Charité de Berlin :

Observation I. — Femme portant une grosse tumeur au cerveau, absolument sans connaissance, incontinence d'urine et de matières.

Après quelques injections d'Introcid : retour de la connaissance, la malade mange, boit, est capable de se servir de la bassine. L'amélioration n'est pas de longue durée et la mort survient. On trouve à l'autopsie : sarcome des méninges.

Observation II. — Malade de 16 ans portant une tumeur du maxillaire supérieur.

Après quelques injections intraveineuses le traitement dut être interrompu à cause de l'apparition de phénomènes de compression cérébrale (engourdissement et ralentissement du pouls). L'amélioration fut néanmoins très nette et se maintint assez longtemps.

Observation III. — Malade de 21 ans atteint d'un sarcome costal du diamètre d'une petite assiette avec de nombreuses métastases dans les os et la plèvre. Après chaque injection d'Introcid on constatait la chute d'une température qui se maintenait depuis longtemps très élevée. Les douleurs, auparavant insupportables, s'atténuent sensiblement. Trois semaines après le début du

traitement la fièvre a cessé et la grosseur de la tumeur a beaucoup diminué.

Observation IV. — Femme avec récidive d'un carcinome de l'utérus ayant provoqué une fistule vésicale. Prolifération énorme du carcinome dans le paramètre.

Après quelques injections, amélioration nette de l'état général, retour de l'appétit, diminution sensible de la masse tumorale du paramètre.

Observation V. — Paul F..., 56 ans. Arrivé dans un état de cachexie avancée, consécutif à un carcinome du ventricule.

Traité à l'Introcid intra-veineux. Renvoyé 3 mois après, considérablement amélioré : bon état général, augmentation de poids de plusieurs kilogs, hémorragies complètement disparues. Le malade est en état de reprendre son travail.

Observation VI. — Guillaume W..., 53 ans. Arrivé dans un état lamentable avec un carcinome du ventricule, cachexie avancée. Traitement par injections intra-veineuses d'Introcid en doses croissantes. Amélioration de l'appétit et des forces. Le malade quitte le lit et reprend du poids. Renvoyé au bout de 3 mois, très amélioré.

Observation VII. — Charles S..., 62 ans. Opéré d'un carcinome du rectum, mais une partie de la tumeur n'a pu être enlevée. On constate à la hauteur de la prostate une tumeur de la grosseur d'une noix.

Après traitement à l'Introcid, amélioration nette de l'état général, bon appétit, augmentation de poids de 5 kgs 500, diminution du volume de la tumeur.

Observation VIII. — Mlle L... Gros carcinome du sein droit, presque continuellement alitée, large ulcération

suppurée entourée d'un noyau dur. Deux mois après, on note une fièvre constante, une suppuration abondante, une diminution continuelle des forces, une cachexie extrême, en somme une véritable apparence de moribonde.

Après le traitement à l'Introcid : amélioration immédiate de l'état général, disparition de la fièvre au bout de peu de temps, purification de l'ulcération par chute de ses masses nécrotiques.

Après 3 semaines, la malade quitte son lit. Elle mange et boit avec bon appétit comme une personne normale.

En somme, dans tous les cas on a constaté : amélioration de l'état général, augmentation de l'appétit et des forces, diminution de la fièvre, ralentissement de la croissance de la tumeur et de sa suppuration.

Lewin suppose que l'action anticancéreuse du Cérium est due à ce que ce métal est voisin des corps radioactifs. D'ailleurs on avait déjà constaté l'influence favorable du Cérium sur l'état général. Il est également fort possible que l'iode exalte l'activité du Cérium ; on sait en effet depuis les travaux de van der Welden que l'iode a une affinité pour la cellule cancéreuse, mais on ne peut attribuer à ce seul métalloïde l'efficacité de l'Introcid car tous les autres iodures essayés se sont montrés incomparablement moins actifs.

REMARQUE

Signalons enfin que les solutions de Chlorure de Cérium à 1/100.000 inhibent le développement du cancer chez les plantes sans déterminer la mort de ces dernières.

CHAPITRE VII

PRASEODYME

L. C. Maxwell et F. Bischoff [56] ont essayé l'action des sels des métaux des terres rares sur le sarcome 10 et le carcinome de Hyde du rat. Ces deux tumeurs croissent très rapidement ; elles sont très virulentes et amènent ordinairement la mort en 35 ou 40 jours. Les auteurs introduisirent les sels soit par voie intraveineuse, soit par voie intrapéritonéale. Parmi les métaux essayés : Erbium, Yttrium, Didyme, Praséodyme, Cérium, seul le Praséodyme montra quelque efficacité.

C'est sans doute à la nature très virulente des tumeurs choisies pour les expériences qu'il faut attribuer les échecs avec le Cérium et l'Yttrium. Ces deux éléments ont, en effet, donné de bons résultats à d'autres chercheurs : en particulier le Cérium à Lewin [50], dans le traitement du cancer humain, et l'Yttrium à Ishiwara dans celui du cancer expérimental de la souris.

Maxwell et Bischoff utilisèrent le Praséodyme à l'état de nitrate :



La toxicité des métaux des terres rares étant peu connue, ils déterminèrent d'abord que la dose maxima de Praséodyme supportable variait, suivant les rats, de 3,5 à 4,5 milligrammes par kilog ; au delà les animaux mouraient avec de larges lésions du foie.

Un lot de rats sarcomateux reçut, par voie intrapéritonéale et pendant une durée de 30 jours, une dose totale de 8 milligrammes de Praséodyme (par kilog et par animal). Chez 30 % des animaux on constata une régression des tumeurs avec augmentation de la liquéfaction.

Le même traitement infligé à un lot de rats porteurs du carcinome de Hyde ne donna absolument aucun résultat.

Les auteurs ne signalent pas avoir essayé en clinique la thérapeutique par le Praséodyme.

CHAPITRE VIII

TITANE

TRAVAUX DE PRASTINSZKY

Prastinszky [62] a expérimenté divers composés de cet élément sur des rats atteints de tumeurs d'Erllich-Putnoky, ces tumeurs se développent extraordinairement vite ; on greffe un fragment de la grosseur d'une noisette dans une incision large de 1 cm. pratiquée dans le dos de l'animal. Au bout de 10 jours les tumeurs atteignent la grosseur d'une petite pomme et 5 à 10 jours après les animaux périssent dans un état de cachexie extrême.

OXYDE DE TITANE

Prastinszky préparait une solution colloïdale d'acide titanique à 1 % en diluant au dixième avec de l'eau la solution commerciale de trichlorure de Titane de Schering Kalbaum, puis en neutralisant avec de la potasse à 4 % jusqu'à ce que le précipité d'hydrate d'oxyde de Titane se soit redissous ; il portait ensuite à l'ébullition et dialysait enfin pendant 24 heures.

Les doses administrées aux rats étaient de 0,5 à 1 cc. de la solution à 1 % chaque jour pendant 2 à 3 semaines, soit par voie sous-cutanée, soit par voie intramusculaire, soit même par injections intratumorales.

Huit rats subirent ce traitement; chez tous on constata que le développement des tumeurs était ralenti, mais on n'obtint jamais de régression ni de guérison totale : les animaux traités périrent au bout de 22 à 25 jours alors que les témoins succombaient du quatorzième au vingtième jour.

COLLOÏDE TITANE-CUIVRE

Prastinzsky imagina ensuite de combiner à cette faible action antiblastique du Titane celle d'un autre métal : le Cuivre. Il fit, d'après la méthode de Guthier et Ottentstein, réagir le trichlorure de Titane sur l'oxyde de Cuivre fraîchement préparé. Il obtint ainsi une combinaison colloïdale de Cuivre et de Titane colorée en rouge rubis qui s'oxyde très facilement et qui doit s'employer rapidement ; il l'utilisa à la concentration de 1 %.

L'action thérapeutique fut très nette; après 7 à 10 jours de traitement les tumeurs étaient réduites au volume d'une noix alors que celles des animaux témoins avaient la grosseur d'une petite pomme ; de plus la survie des animaux était prolongée.

TRAVAUX DE Mlle DINAH ABRAGAM

Les essais furent effectués sur des rats porteurs de sarcomes de Jensen.

OXYDE DE TITANE

Mlle Dinah Abragam [1] employa d'abord de l'hydrate d'oxyde de Titane : TiO_2, H_2O , en suspension dans l'huile d'olive neutre dans la proportion de 50 gr. d'oxyde pour 100 gr. d'huile. Chaque jour, pendant 4 semaines, on pratiquait dans une patte postérieure une injection intramusculaire de 1 cc. de cette suspension titanique. Parallèlement on injectait seulement avec de l'huile un nombre égal d'animaux témoins.

On traita 45 rats sur un total de 90 et on fit les constatations suivantes :

<i>Lot de 45 rats traités au Ti</i>		<i>Lot de 45 rats témoins</i>
9 ^e jour	4 tumeurs en régression	Aucune régression
14 ^e jour	2 autres régressions	Aucune régression
28 ^e jour (fin)	11 rats vivants dont 6 n'avaient plus trace de tumeur	Tous les rats ont péri

TITANO-CITRATE D'AMMONIUM

Ce corps était dissous dans l'eau et la solution renfermait 1 gr. de Titane par litre. Mlle Dinah Abragam en injectait chaque jour 1 cc. dans un muscle d'une patte postérieure, cela pendant une durée totale de 20 jours.

92 rats porteurs de volumineux sarcomes de Jensen furent divisés en deux parties égales, dont l'une fut traitée au Titano-citrate d'Ammonium et l'autre, pour servir de témoin, au citrate double de Fer et d'Ammonium à 1 0/00 de Fe :

<i>Lot de 46 rats traités au Ti</i>		<i>Lot de 46 rats témoins</i>
Du 1 ^{er} ou 12 ^e jour	6 rats ont péri	6 rats ont péri
Du 13 ^e au 20 ^e jour	4 rats ont péri	22 rats ont péri

De plus, l'autopsie révéla chez 6 rats du deuxième lot des métastases et des nodules suspects alors que rien de semblable ne se rencontra chez ceux du premier lot.

COMBINAISONS ASCORBIQUES

F. Arloing, A. Morel et A. Josserand [6] ont employé un complexe titanicosodique (préparé à partir de l'acide déhydrascorbique) par voie intraveineuse, à la dose de 0,025 gr. par jour. Ils ont obtenu de bons résultats dans des néoplasmes de la langue, du sein et de l'estomac ; mais l'action est inconstante, de plus, on a constaté de très rares intolérances.

On emploie ce complexe seulement dans les cas où le composé ferrique s'est révélé inefficace et dans ceux où son action a été épuisée.

CHAPITRE IX

CUIVRE

CUIVRE METALLIQUE COLLOIDAL

La solution colloïdale de Cuivre est préparée par la méthode de Bredig : on fait jaillir l'arc d'un courant continu entre 2 électrodes de Cuivre plongeant dans l'eau distillée très pure. On obtient ainsi un liquide rouge brun, limpide par transparence, d'aspect légèrement trouble par réflexion. Les dimensions des particules sont de l'ordre de 25 à 40 millimicrons ; la suspension est assez stable dans l'eau même où elle a été formée. La teneur en Cuivre est très faible : 0,20 gr. par litre.

Cette solution est surtout connue sous le nom d'*Electrocuprol* ou de *Collosol cuprum*.

Voici quelques observations cliniques données par Bardin [7] qui administrait l'*Electrocuprol* en injections sous-cutanées à la dose de 5 à 10 cc. Comme pour tous les cas que nous trouvons dans notre étude, il s'agit de cancers arrivés à un état où toute autre thérapeutique était impossible.

Observation I. — Femme de 55 ans : épithélioma du col ayant infiltré tout le col et envahi les culs-de-sac.

On donne 15 injections d'électrocuprol : amélioration nette des symptômes fonctionnels ; les hémorragies subsistent, mais les pertes sentent moins mauvais et la malade paraît se relever un peu — forte réaction de température après chaque injection — la tumeur reste égale.

Observations II et III. — Deux cancers du col comme celui ci-dessus — forte réaction fébrile après les injections — amendement sérieux mais passager des troubles fonctionnels.

Mort après quelque temps.

Observation IV. — Epithélioma cutané de la face. Electrocuprol. Aucun succès.

Observation V. — Cancer de l'utérus chez femme de 43 ans. Après 15 piqûres, repart chez elle, ayant repris poids et forces. Mais la tumeur est inchangée. Ensuite rechute.

Observation VI. — Homme de 53 ans. Cancer de la langue avec adénopathie cervicale énorme, ulcération à ce niveau, hémorragies, douleurs. Deux séries de 10 piqûres. Les douleurs se calment et le malade reprend son alimentation. Même les ganglions diminuent un peu de volume et se mobilisent. Mais après 2 mois, survient l'œdème des jambes, la cachexie s'installe et le malade meurt.

On observe, en somme : une diminution des phénomènes douloureux, une modification des exsudations et écoulements, une sensation de bien-être et un relèvement de l'état général, mais jamais on n'a

constaté une influence quelconque sur le volume de la tumeur. Ces affirmations sont confirmées par une remarque que Mme Laborde fit en 1930 à une réunion de l'Association Française pour l'étude du cancer et où elle dit : « Depuis deux ans, au Centre de Ville-
« juif, nous avons largement utilisé le Cuivre col-
« loïdal, soit en ingestion, soit en injections intra-
« veineuses ou intramusculaires. Jamais nous n'avons
« observé aucune action sur le processus cancéreux,
« mais, d'une façon presque constante, on peut no-
« ter, particulièrement dans les épithéliomas de la
« cavité buccale traités par les radiations, un effet
« de désinfection locale. Les ulcérations se détergent
« plus rapidement, l'aspect général des muqueuses
« est plus propre. »

SULFATE DE CUIVRE

P. Estas [34] a fait avec le sulfate de Cuivre des expériences semblables à celles qu'il réalisa avec le sulfate de Magnésium.

Il cancérisait des souris blanches avec du goudron de la façon que nous avons déjà décrite.

30 souris cancéreuses furent injectées sous la peau avec 1 cc. de sulfate de Cuivre à 3 gr. par litre ; 15 souris périrent après 1 ou 2 jours. Il adjoignit aux 15 survivantes 18 nouvelles souris cancéreuses et injecta à toutes 1 cc. SO_4Cu à 1/100.000. Il pratiqua 3 injections par semaine pendant 3 semaines. Il suspendit les injections pendant un mois parce que les

animaux en souffraient trop, puis les reprit au rythme d'une par semaine et continua ainsi sur chaque souris jusqu'à sa mort.

RÉSULTATS

1° Au 170^e jour on comptait :

Chez les souris ayant reçu des doses fortes puis faibles : 100 % de cancers ;

Chez celles qui n'avaient reçu que des doses faibles : 20 % ;

Chez les souris témoins : 33 %.

2° A la fin de l'expérience, les pourcentages respectifs furent, lus dans le même ordre que ci-dessus : 100 %, 33 %, 53 %.

3° Les moyennes des temps de cancérisation, qui mesurent la valeur prophylactique des thérapeutiques, furent respectivement : 144 jours, 178 jours, 159 jours.

CONCLUSIONS

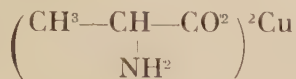
1° Chez les souris traitées avec la solution forte de SO^4Cu , le toxique a favorisé la cancérisation ;

2° Le SO^4Cu à faible dose inhibe légèrement l'apparition du cancer du goudron chez la souris blanche.

SELS ORGANIQUES

1° Hieger [42] arrêta le développement du carcinome chez certains rats traités par une combinaison Cuivre-Sucre obtenue à partir d'un mélange de SO^4Cu , de sucre de canne et de lessive de soude.

2° Neuberg [58] et ses collaborateurs traitèrent avec succès le cancer de la souris par le sel de Cuivre et de l'alanine :



Ils employèrent également ce corps en clinique humaine ; ils obtinrent des améliorations mais jamais de guérisons totales.

3° Keysser [45], Sugiura et Benedict [69] ainsi qu'Hieger [42] trouvèrent que le glycinate de Cuivre $(\text{NH}^2 - \text{CH}_2 - \text{CO}^2)^2 \text{Cu}$ était actif sur les tumeurs expérimentales.

COLLOIDE TITANE-CUIVRE

Nous avons vu au chapitre du Titane que Prastinszky [62] obtint de bons résultats dans le cancer du rat avec une solution colloïdale de Titane et de Cuivre.

COMBINAISONS AVEC L'ACIDE ASCORBIQUE

F. Arloing, A. Morel et A. Josserand [4, 6] ont démontré que des complexes dérivés de l'acide ascorbique, où le métal fondamental est le Cuivre, ont des propriétés antiblastiques semblables, mais à un degré moindre, à celles des homologues où le Fer est le métal fondamental et que nous avons étudiés au chapitre du Fer.

Tels sont les complexes déhydrascorbiques cupri-sodique, cupri-plombo-sodique, cupri-barytico-sodique ; le cuprisodique est employé à la dose de 0,025 gr. par jour ; il est toujours très bien toléré.

Ces auteurs ont fait remarquer que le Cuivre peut ici se substituer au Fer alors que dans beaucoup de catalyses fermentaires ces deux métaux sont en opposition. Il est vrai que l'on a ici affaire à des complexes où ces métaux sont ioniquement masqués.

CHAPITRE X

PLOMB

Duroux [30, 31, 32] de Lyon fut, en 1923, l'initiateur de la saturnothérapie dans le cancer ; il fut suivi peu de temps après par Blair Bell [12, 13, 14, 15, 16] de Liverpool, qui donna une grande publicité à cette nouvelle méthode.

Avant de passer en revue les divers composés de Plomb utilisés en clinique humaine nous parlerons de la toxicologie de cet élément, de sa pharmacodynamie et de son action sur le cancer expérimental.

Nous signalerons ici que nous devons, pour ce chapitre, de précieux renseignements à la thèse de Chevallier [20].

TOXICITÉ

Chez la souris, par voie intraveineuse, Burton T. Simpson a déterminé que la dose léthale était de 8 à 10 milligrammes de Plomb métallique colloïdal.

Chez le rat, d'après Carter Wood [77], 2 centigrammes de métal par kilog d'animal sont bien tolérés s'ils sont injectés tous les 7 jours.

Le cobaye supporte bien 4 centigrammes d'iodure introduits par voie sous-cutanée, en suspension dans l'huile.

Le lapin, d'après Ulmann [73], tolérerait bien, par voie veineuse, des doses d'orthophosphate de Plomb comprises entre 4 et 10 milligrammes par kilog.

Enfin, en ce qui concerne l'homme, on a administré par voie intra-veineuse jusqu'à un total de 89 centigrammes, mais, d'après les observations de Barga et Horton [8], qui ont constaté de très graves intoxications, il faut considérer que la limite de sécurité est autour de 40 centigrammes pour une cure d'une quarantaine de jours.

L'intoxication saturnine par le Plomb colloïdal se manifeste par de la néphrite avec urémie puis par de l'anémie grave avec chute du taux de l'hémoglobine et raréfaction des hématies.

Les principales contre-indications au traitement saturnique sont les cardiopathies et l'insuffisance rénale.

ACTION DU PLOMB SUR LES ORGANES D'ANIMAUX SAINS

Cœur de grenouille. — On constate d'abord une augmentation de la tonicité générale puis affaiblissement des systoles, ralentissement progressif et enfin arrêt du cœur en diastole.

Intestins de cobaye et de lapin. — Les mouvements

péristaltiques sont inhibés, plus chez le cobaye que chez le lapin.

Utérus. — Les contractions sont inhibées. S'il est gravide, il y a avortement rapide.

Reins. — Diminution de la quantité d'urine avec œdème albuminurique et nécrose plus ou moins complète des tubes sécrétoires.

Sang. — Baisse du taux d'hémoglobine puis irrégularités globulaires et même apparition d'hématies nucléées dans les cas graves.

ACTION SUR LE CANCER EXPÉRIMENTAL

Borrel, de Coulon et Boez [17] ont pratiqué l'ionothérapie plombique sur des rats greffés ; 80 % des tumeurs ont régressé après une augmentation passagère considérable du volume de la tumeur.

Carter Wood [77] a injecté 2 à 4 milligrammes de Plomb colloïdal dans les veines caudales de 900 rats greffés avec des tumeurs très virulentes (sarcomes et carcinomes). Les tumeurs s'œdématient puis se nécrosent et s'éliminent en grande partie ou même totalement.

Krause [47] et Todd [72] ont traité des souris blanches cancéreuses par des composés organo-plombiques ; les plus efficaces ont été le Plomb-tétraphényl et surtout le fluorure de tri-n-propylplomb. Dans 71 % des cas les tumeurs ont régressé.

PLOMB METALLIQUE COLLOIDAL

C'est la préparation qui présenterait la toxicité la plus faible, à condition qu'elle soit bien exempte d'oxyde. Ce fut de beaucoup la plus employée, notamment par Duroux et par Blair Bell.

Le plomb colloïdal est préparé par la méthode électrique de Brédig.

Duroux utilisait le plomb colloïdal d'Aguéttant [33] à 0,16 % de Pb, électronégatif, non radioactif, isotonique, neutre, stable pendant au moins un an ; il faisait une cure de 15 injections intra-veineuses de 5 cc., tous les jours ou tous les 2 jours, soit au total 0,12 gr. de Pb.

Blair Bell utilisait une solution à 0,5 % de Pb, légèrement hypertonique et assez instable. Il administrait, toujours par voie intraveineuse, à intervalles de 10 jours, 2 doses de 20 cc., puis 2 de 15 cc., et enfin 10 cc., soit au total 0,40 gr. de Pb.

Waters, Colston et Gay [76] ajoutaient du dextrose au plomb colloïdal électrique.

Bianchi, Donati, Lombardo et Porati [25] ont stabilisé la solution colloïdale par l'hyposulfite de soude.

RÉSULTATS OBSERVÉS PAR DUROUX

Il a obtenu des améliorations passagères. Il faut, comme dans toute notre étude, tenir compte de ce qu'on a toujours affaire à des cas arrivés à la phase terminale.

Dès les premières injections le malade éprouve un bien-être extraordinaire, la douleur est soit atténuée, soit supprimée ; l'anémie rétrocede au début du traitement ; l'oppression et la toux diminuent dans les néoplasmes pulmonaires. On note par contre une légère élévation de température le soir, quelques vomissements alimentaires ou bilieux, de l'albuminurie qui n'est souvent que transitoire.

En ce qui concerne l'état local on a fait les constatations suivantes :

Epithélioma du col utérin : 5 cas (dont 3 primitifs inopérables et 2 récidives après hystérectomie). Diminution ou arrêt des hémorragies, mais le processus cancéreux continue ensuite son évolution.

Epithélioma du sein : 4 cas (dont 1 primitif et 3 récidives post-opératoires). Aucune action sensible.

Epithélioma de la langue : 2 cas. Chez l'un disparition presque totale de ganglions cervicaux énormes mais pas d'action locale.

Epithéliomas cutanés : On a fait des applications locales ; on a constaté un arrêt très marqué de l'évolution, puis l'affection a repris son cours.

Sarcomes de la vessie : 2 cas. Aucune amélioration.

RÉSULTATS PUBLIÉS PAR BLAIR BELL

Les premiers résultats publiés par Blair Bell en 1923 firent sensation. Sur 160 cas il comptait :

Décès après traitement	110
Améliorations	9
Cancers complètement supprimés	10
Cas guéris	31
Soit : 50 bons résultats sur 160.	

Sur les 31 malades guéris, 29 étaient encore vivants 6 ans après et 2 étaient morts de maladies intercurrentes.

Une deuxième statistique a été publiée en 1929 ; elle donne, sur 500 cas, 50 guérisons totales.

La réunion des deux statistiques groupe donc 100 guérisons sur 660 cas, soit 15 %, ce qui est une proportion énorme.

Malheureusement Blair Bell n'a pas publié de nouvelle statistique depuis 1929.

Ci-dessous sont rapportées 3 de ses observations très remarquables puisqu'elles ont fait l'objet d'un contrôle histologique.

Cas 1. — Femme de 36 ans.

Carcinome du sein gauche ulcéré, avec ganglions axillaires. Opération impossible. L'examen histologique donne carcinome du sein.

Traitement par le plomb : 0,32 gr.

Disparition de l'ulcération en 15 jours et de la tumeur en 6 semaines.

Nouvel examen histologique : tissu fibreux.

Après 5 ans : sein normal, la malade a eu deux enfants qu'elle a pu allaiter elle-même des deux seins.

Cas 50 R. — Femme mariée, 55 ans.

Cancer de l'utérus avec nodules vaginaux.

La biopsie donne carcinome.

Hystérectomie puis traitement au plomb : 0,52 gr.

Treize mois après le début du traitement, disparition des masses vaginales avec induration du tissu.

Examen histologique : tissu fibreux.

Cas 84. — Femme de 27 ans. Obstruction intestinale.
Intervention : tumeur du grêle, entéroanastomose latérale.

Biopsie : lymphosarcome.

Traitement au plomb : 0,44 gr.

Disparition de la tumeur.

RÉSULTATS D'AUTRES AUTEURS

Knox [46], sur 40 malades, a observé 4 guérisons, 2 améliorations temporaires et 34 morts.

Thomson, sur 55 malades, a obtenu 2 guérisons, 3 arrêts de développement du processus cancéreux, 10 améliorations et 40 morts.

Simson [66] a eu une guérison sur 19 malades.

Craver et Stone [23], sur 21 malades, ont constaté 7 fois des diminutions de tumeur du sein, dont 2 guérisons.

Certains affirment n'avoir obtenu que des améliorations. D'autres enfin soutiennent que le Plomb est sans action sur le cancer et même Ruffo et Calcagno [65] de Buenos-Ayres le suspectent de favoriser son développement.

AUTRES COMPOSES MINÉRAUX DE PLOMB EMPLOYÉS

Lévy et Loiseleur [51] ont employé un *oxyde de Plomb colloïdal* à 5 0/00, isotonique, avec glycogène ; ils faisaient chaque semaine, pendant 2 mois, une injection intra-veineuse d'un centimètre cube. Ils ont

réalisé l'arrêt de l'extension de la tumeur dans 4 cas humains sur 21.

Collier et Krauss [22] ont même essayé *l'oxyde sain ou minium* en suspension dans le chlorure de sodium et lui ont reconnu une action, assez faible il est vrai, contre le carcinome de la souris.

Fitz-Williams [36] a employé *l'iodure de Plomb* à 0,2 % mélangé à du sérum glucosé et à de faibles quantités d'extrait thyroïdien et de crésol. Il donnait 3 à 4 fois, par voie intra-veineuse, à 4 ou 5 jours d'intervalle, 5 à 10 cc. de cette solution. Certains résultats ont été satisfaisants, notamment dans un cancer de l'œsophage.

Todd [72] a utilisé le *sélénium de Plomb* colloïdal à 0,4 %. Il en administrait à ses malades, toujours par voie intra-veineuse, 10 à 25 cc. une ou deux fois par semaine pendant un ou deux mois, de façon à totaliser 30 à 50 centigrammes. Sur 40 malades, 8 ont vu leurs tumeurs régresser notablement et chez presque tous les manifestations douloureuses ont diminué d'intensité.

Soiland, Costolow et Martland [68] ont utilisé avec quelques succès cliniques *le phosphate de Plomb colloïdal* et Ulmann [73] *l'orthophosphate*.

Signalons enfin que Collier et Krauss [22] ont montré que les trois complexes plombiques ci-dessous, mis en suspension dans l'huile, avaient une efficacité très nette contre le carcinome de la souris :

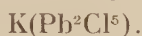
Aquotrichloroplombate de Potassium :



Trichloroplombate de Potassium :



Ainsi que le *complexe de formule :*



Nous n'avons pas trouvé de référence sur l'emploi en clinique de ces 3 complexes.

FUMARATE DE PLOMB

L. Fournier [37], après avoir essayé de nombreux sels de Plomb dans le traitement des néoplasmes, s'est arrêté au fumarate qui lui a donné les meilleurs résultats. Ce sel est administré par voie intraveineuse à la dose de 10 à 20 cc. par jour (la concentration n'est pas donnée). Pendant 4 années l'auteur a traité un grand nombre de malades, tous désespérés.

Tous ont été soulagés dès les 4 ou 5 premières injections. Il est fait état en particulier d'un cancer de la langue : épithélioma spino-cellulaire (d'après l'examen histologique par le Centre anticancéreux de Bordeaux) dont la guérison était maintenue 2 ans après suspension du traitement.

Le fumarate de Plomb serait peu toxique et les seules contre-indications sont une albuminurie supérieure à 0,10 et les affections du foie.

SELS DE PLOMB D'ACIDES AMINES

Datnow [26] de Liverpool et ses collaborateurs Beilensohn, Howard et Jeffcoate ont étudié sur des lapins porteurs de tumeurs de Brown Pearce les sels de plomb de divers acides aminés où le groupement amine est substitué par des radicaux aryles-sulfonyles. Les composés reconnus actifs et peu toxiques furent ensuite appliqués en clinique humaine.

D'une manière générale il a été remarqué que l'hyposulfite de sodium réduisait l'effet toxique des sels de Plomb avec lesquels il y a formation de complexes ; c'est pourquoi ce sel fut incorporé à toutes les préparations essayées.

Le corps qui fit preuve de la plus grande efficacité fut le *Benzène-sulfonyl glycinate de Plomb*, baptisé H. 126 :



obtenu par double décomposition entre le benzène sulfonyl glycinate de sodium (additionné d'hyposulfite) et la quantité équivalente d'acétate de Plomb. Chacune de ces 2 solutions contient également de la gomme arabique. Le mélange doit se faire au moment même de l'injection, car il laisse assez vite déposer du sulfure de Plomb. Le Plomb y est partiellement masqué ; en effet, l'iodure de potassium ne précipite pas d'iodure de plomb ; par contre le phosphate de sodium, le chromate de sodium et l'hydrogène sulfuré donnent bien des précipités.

Comme dans les liqueurs de Blair Bell on amène

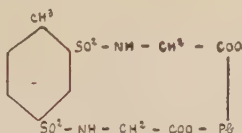
la teneur en Plomb à 0,5 % et la voie est intraveineuse.

Au moment de l'injection la tension artérielle subit une chute de 15 millimètres de Hg puis revient à la normale en 20 ou 30 secondes.

Sur une série de 23 lapins, 4 furent complètement guéris et tous les autres furent prolongés ; l'un d'eux survécut même 20 mois alors que la moyenne de la survie des témoins est de 3 à 6 semaines après l'inoculation.

La réussite de cette préparation H. 126 la fit appliquer au traitement des cancers humains. On pratiqua des injections intraveineuses de 3 à 5 cc. de la solution à 0,5 % à intervalles de 1 à 8 semaines pendant 6 mois, puis de 9 à 12 semaines pendant un an. Les résultats furent, paraît-il, encourageants.

Un autre composé de la même famille essayé avec succès par ces auteurs est le *Toluène 2-4 disulfonylglycinate de Plomb* baptisé H. 140 :

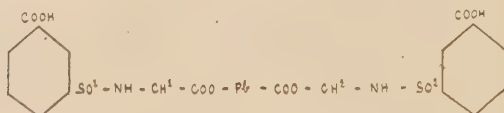


Il se prépare de façon analogue au sel H. 126 et il est également additionné d'hyposulfite.

12 lapins traités avec H. 140 survécurent aux animaux témoins et même 2 étaient bien portants 12 mois après l'inoculation.

H. 140 a été employé en clinique et aurait donné des résultats favorables.

Enfin citons le *Métacarboxybenzène-sulfonylglycinate de Plomb* :



dit H. 142, qui inhibe la croissance cancéreuse chez le lapin mais qui n'a pas été employé chez l'homme.

COMPOSES ASCORBIQUES RENFERMANT DU PLOMB

Nous rappellerons ici que F. Arloing, A. Morel et A. Josserand [3, 4] ont incorporé le Plomb dans des complexes où le Fer est déjà associé, comme métal fondamental, à la vitamine C. C'est ainsi qu'ils ont préparé et essayé avec des résultats encourageants la *Ferriscorbone-plombo-sodique*.

AUTRES COMPOSES ORGANIQUES CONTENANT DU PLOMB

Maxwell et Bischoff [56], d'une part, Slosse et Reding [67], d'autre part, ont employé l'*acétate et le sous-acétate de Plomb* en injections intraveineuses

à 1 0/00 à la dose de 20 cc. tous les 4 jours, avec réduction de dose après la troisième injection.

Frank Coke et J. B. Cooke [21] ont utilisé l'*oléate* et le *nitrobenzoate de Plomb*.

Auguste Lumière [53] a dû rejeter l'emploi du *Thiopropanol sulfonate de Plomb* parce que, par voie intramusculaire, l'injection était douloureuse et se résorbait mal ; de plus, on a redouté la toxicité du produit introduit par voie intraveineuse.

Enfin Datnow [26] et ses collaborateurs ont trouvé que le *complexe de sodium et de Plomb de l'acide ortho-thiol-benzoïque* possédait de très actives propriétés carcinotropiques chez le lapin ; il aurait donné également en clinique des résultats satisfaisants. On doit l'employer à la faible concentration de 0,1 % de Pb car celle de 0,5 % produit une chute brusque de tension artérielle en même temps qu'une inhibition temporaire de la respiration.

CHAPITRE XI

RUTHENIUM ET OSMIUM

Nous groupons ces métaux parce qu'ils appartiennent tous deux au groupe de la mine du platine et que certains de leurs composés ont été étudiés par Collier et Krauss [22] dans une même série d'expériences sur des souris porteuses du carcinome d'Erllich.

Deux sels complexes de Ruthénium et un composé osmique montrèrent une action marquée :

1° *L'hexacyanoruthénate de potassium :*



en suspension dans l'huile, à la concentration de 1/800 et à la dose de 1 cc. pour 20 gr. de souris ;

2° *L'hexachlororuthénate de caesium :*



également en suspension dans l'huile mais à la concentration de 1/200.

Il est possible que dans ce dernier sel complexe l'action du Ruthénium ait été renforcée par celle du Caesium, métal auquel Ishiwara avait reconnu des propriétés antinéoplasiques.

3° Enfin l'oxyde d'Osmium Os O_2 , dans l'huile à 1/100, se montra actif contre le carcinome de la souris, mais à un degré moindre que les deux corps précédents.

CHAPITRE XII

MULTIMETALLOTHERAPIE DE VERNES

EMPLOYÉE A L'INSTITUT PROPHYLACTIQUE :

UTILISATION DE MÉTAUX ET AUSSI DE MÉTALLOÏDES EN
SUSPENSIONS TRÈS FINES ET A TRÈS FAIBLES DOSES,
PAR RELAIS SUCCESSIFS.

Dans ce dernier chapitre nous donnerons des extraits du rapport du Docteur Arthur Vernes [74] lu le 24 novembre 1937 à l'Assemblée générale de l'Institut Prophylactique, ainsi que de l'allocution du Professeur Gosset :

Docteur Vernes. — « ...Nous avons pu, d'autre
« part, par transposition dans le domaine du cancer,
« poursuivre une enquête similaire sur l'action des
« substances qui pourraient agir contre les tumeurs
« malignes inopérables et non influençables par les
« rayons. Une quinzaine de ces substances (métaux
« ou métalloïdes en suspensions très fines et à très
« faibles doses) nous ont donné des résultats d'une
« certaine importance, puisque employées bout à
« bout, par relais successifs et sous le contrôle d'exa-
« mens de sang fréquemment répétés (tous les

« 5 jours en moyenne), elles nous ont permis de
« nous attacher fidèlement quelques centaines de
« cancéreux.

« Cette enquête nous a permis, notamment, de
« tirer de l'étude des sucres protéidiques du sang
« des indications de premier ordre pour le diagnostic
« précoce du cancer et la mesure de l'activité des
« substances utilisées contre lui.

« Elle nous a fourni une documentation qui, pour
« ne vous rendre compte que très prudemment des
« faits acquis, nous a conduits à deux constatations :

« La première, c'est que des cancéreux arrivés
« mourants peuvent survivre agréablement pendant
« un an au moins, mener une vie presque normale
« jusqu'au jour où ils s'éteignent sans souffrance,
« c'est-à-dire sans avoir besoin d'un centigramme de
« morphine.

« La deuxième, c'est que, pour des cancéreux ino-
« pérables, condamnés, on a pu constater la dispa-
« rition de la tumeur, et cela depuis plusieurs an-
« nées maintenant pour les plus anciennement
« traités.

« Nombreux sont aujourd'hui les médecins et les
« chirurgiens qui peuvent témoigner de ces pre-
« miers résultats. Nous sommes reconnaissants à
« ceux d'entre eux qui ont enrichi notre champ d'ex-
« périmentation en nous confiant leurs malades.
« Nous devons, sous ce rapport, des sentiments par-
« ticuliers à l'un de nos fondateurs, M. le Professeur
« Gosset, qui, donnant à tous l'exemple d'une per-
« fectivité incessante, nous a toujours assuré le

« ferme appui de son cœur et de son cerveau mer-
« veilleux.

« Il est vraiment souhaitable que, par la combi-
« naison des efforts, le cancer puisse, comme la tré-
« ponémie, être un jour rayé du cadre des maladies
« incurables... »

Professeur Gosset. — « ...Je voudrais dire un mot
« à propos des recherches magnifiques de Vernes sur
« le cancer.

« Ceux qui voient comme moi des cancéreux de-
« puis plus de 35 ans savent bien que la chirurgie est
« trop souvent impuissante contre cette maladie ter-
« rible qui est notre cauchemar et qui équivaut trop
« souvent à une condamnation à mort et dans quelles
« souffrances !

« Nous savions bien que certains médicaments,
« comme le cuivre, le germanium, pouvaient nous
« donner certains résultats, mais ces résultats étaient
« passagers.

« Nous étions, jusqu'à présent, complètement dans
« l'obscurité.

« Mais Vernes est arrivé, et, grâce à ses mesures
« — on ne fait pas de science sans mesures — a pu
« montrer qu'il fallait soumettre les cancéreux à
« l'influence de certains médicaments, en nous indi-
« quant comment il fallait en varier l'emploi.

« J'ai été tellement séduit par cette idée que j'ai
« demandé à Vernes de bien vouloir soigner quel-
« ques-uns de mes opérés.

« Je vais vous en citer un seul exemple :

« J'ai vu arriver chez moi, il y a quelques jours,

« un brave homme que j'avais opéré pour un cancer
« de l'estomac, il y a sept mois.

« En réalité, je m'étais trouvé devant un cancer
« tellement étendu que je n'avais pu l'enlever et
« avais confié ce malade à Vernes.

« Or, l'autre jour, quand j'ai revu ce malade pour
« lequel il n'y avait chirurgicalement rien à faire, il
« m'a déclaré qu'il était guéri et qu'il avait engrais-
« sé de 11 kilogs. Je ne sais pas s'il est guéri, mais il va
« bien, mange de tout, et, je le répète, a engrais-
« sé de 11 kilogs.

« Mais, il y a aussi les récides de cancers. Vous
« avez opéré largement un petit cancer à son début ;
« il arrive qu'il récidive. Comment le saurez-vous
« en temps opportun ? Quand faudra-t-il faire le
« traitement médicamenteux et quand ne faudra-t-il
« pas le faire ?

« C'est là qu'interviennent les examens de sang et
« la courbe de surveillance.

« Vernes a fait une chose admirable en découvrant
« que certains cancéreux opérés restent en bonne
« voie et que d'autres donnent des réactions qui nous
« informent quand il y a menace de récidive.

« On a fait beaucoup de recherches sur le cancer,
« sur sa provocation expérimentale, sur son histo-
« logie, mais ces recherches, malheureusement, ne
« nous ont guère avancés au point de vue traitement.

« On a fait de la chirurgie, faute de mieux, en opé-
« rant largement des cancers aussitôt que possible ;
« puis le radium est arrivé, mais le radium, lui aussi,
« ne peut avoir qu'une action limitée et c'est pour-

« quoi le traitement du cancer, dans un grand nombre
« de cas, restait si décevant.

« Avec Vernes, nous avons de nouveaux moyens
« de guérison. Le chirurgien peut intervenir dans des
« conditions toutes différentes puisque les mesures
« qui lui permettent de se rendre compte de l'acti-
« vité du mal ou de son recul sous l'action de
« substances appropriées, lui apportent la possibilité
« d'intervenir contre le cancer avec un nouvel opti-
« misme.

« Je considère que le jour où Vernes a commencé
« ses travaux sur le cancer a été un très grand jour
« pour l'humanité. »

NATURE DES PRODUITS EMPLOYÉS

Nous avons cherché dans les *Archives de l'Institut Prophylactique* des renseignements sur ces produits. Nous avons trouvé :

1° Dans le tome VI (1934), page 124, un graphique n° 65 signalant un traitement par injections intra-veineuses échelonnées de Zimbyl-Sélénium (procédé Lancien), de Zimbyl-Cuivre (procédé Lancien), puis de Plomb de Blair Bell.

Et un graphique n° 63 signalant un traitement par Zimbyl-Sélénium (procédé Lancien), suivi de Synthol.

2° Dans le tome IX (1937), pages 251 et 252, deux graphiques n°s 387 et 312 représentant des traitements multimétallothérapiques dans lesquels les médicaments sont représentés par les symboles :

Ag, Bi, C, Cu, Mn, Ni, Os, Pb, Rhu, Se, Si, Va.

3° Enfin dans le tome X (1938), pages 102 et 103, deux graphiques où nous relevons les symboles :

C. Cr. Cu. Ir. Mg. Os, P, Pb, Pt, Rh, S, Se, Ur, Va, Zn.

Dans ces *Archives* il n'est donné aucun renseignement précis ni sur la nature des substances employées, ni sur leurs doses, ni sur les résultats qu'on pourrait attendre de l'une ou de l'autre. L'emploi du nombre considérable de ces éléments s'est succédé, pendant une année de traitement, avec des répétitions dans un ordre dont la raison n'est pas indiquée.

De tout cet examen il ne ressort pas d'indication d'une action spécifique anticancéreuse de l'un ou de l'autre de ces éléments.

CONCLUSIONS

I. — En ce qui concerne le cancer humain, à part trois cas de guérison totale par le Plomb colloïdal cités par Blair Bell et contrôlés par examens histologiques, on a observé jusqu'à maintenant des améliorations passagères plus ou moins marquées avec le Cuivre et le Plomb métalliques ou combinés, ainsi qu'avec certains composés de Baryum, Magnésium, Cadmium, Fer, Cobalt, Cérium.

II. — Si l'emploi de plusieurs de ces métaux a été abandonné soit à cause de leur trop grande toxicité, soit de leur trop faible efficacité, il faut par contre mettre en relief les sels de Baryum et les complexes Fer-Vitamine C qui sont actuellement d'un usage précieux en cancérologie.

III. — L'Institut Prophylactique de Paris prétend avoir obtenu des résultats très encourageants avec l'emploi de différents éléments métalliques ou métalloïdiques à l'état colloïdal.

IV. — Le fait d'avoir pratiqué cette thérapeutique sur des cas désespérés est très nettement défavorable à l'interprétation des résultats. Il convient de ne pas

perdre de vue ce point quand on discute de la valeur de la métallothérapie du cancer.

V. — Des nombreux travaux faits sur le cancer expérimental on peut conclure que des résultats positifs ont été obtenus, en plus des éléments déjà cités, avec le Praséodyme, le Titane, l'Osmium et le Ruthénium.

Vu :

Le Doyen,

JEAN LEPINE.

Vu :

Le Président de la Thèse.

MOREL.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 9 Novembre 1939

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ABRAGAM (Mlle D.). — De l'action du titane sur les rats porteurs de sarcomes de Jenson. *C. R. Acad. Sciences*, t. 200, p. 990 (1935).
- (2) ARLOING F., MOREL A. et JOSSERAND A. — Action sur les tumeurs, en injections intra-veineuses, de produits chimiques solubles dans lesquels le fer est associé à la vitamine C (acide ascorbique). *C. R. Acad. Sciences*, t. 201, p. 456 (1935).
- (3) — Action sur les tumeurs, en injections intra-veineuses, de nouveaux sels complexes ferrico-ascorbiques. *C. R. Acad. Sciences*, t. 201, p. 745 (1935).
- (4) — Nouvelles recherches sur les complexes organico-métalliques solubles de l'acide déhydrascorbique. Augmentation de leurs effets sur les cancers par variation des métaux. *C. R. Acad. Sciences*, t. 202, p. 598 (1936).
- (5) — Configuration stéréochimique du support organique et activité antitumorale des complexes métallo-ascorbiques. *C. R. Acad. Sciences*, t. 203, p. 1404 (1936).
- (6) — Nouvelles recherches sur l'action vis-à-vis des cancers des complexes organico-métalliques solubles des acides ascorbique et déhydrascorbique, où le fer est remplacé par le cuivre ou le titane. *C. R. Acad. Sciences*, t. 204, p. 824 (1937).

- (7) — BARDIN. — Traitement du cancer par les métaux colloïdaux : électro-sélénium, électro-cuprol et cuprase. *Loire Médicale*, t. 32, p. 159 (1913).
- (8) BARGEN A., HORTON T. et OSTERBERG E. — The chemotherapy of cancer. *Am. Journ. Cancer*, t. 23, p. 762 (1935).
- (9) BERARD L., MOREL A., ARLOING F., JOSSE-RAND A. et PERROT L. — Cancers et acide déhydrascorbique à anneau lactonique ouvert : effet des sels complexes ferrico-sodiques préparés à partir de cet acide sur certains éléments cliniques du processus néoplasique. *Bull. Acad. Méd.*, t. 121, p. 451 (1939).
- (10) BISCHOFF et BLATERWICK. — Colloïdal lead phosphate a substitute for colloïdal metallic lead in cancer therapy. *Journ. of Pharm. and Exp. Therap.*, t. 31, p. 361, 1927.
- (11) BISCHOFF, MAXWELL, EVANS et NUZUM. — Studies on the toxicity of various lead compounds given intravenous. *Journ. of Pharm. and Exp. Therap.*, t. 34, p. 85 (1928).
- (12) BLAIR BELL. — The influence of lead on normal and abnormal cell-growth. *Lancet*, t. 206, p. 267 (1924).
- (13) — Theory and practice in relation to the treatment of cancer with lead. *Brit. Med. Journ.*, I, p. 687 (1926).
- (14) — The nature of malignant neoplasia and treatment of the disease with lead. *Brit. Med. Journ.*, II, p. 919 (1926).
- (15) — The present position of lead therapy in malignant disease. *Brit. Med. Journ.*, I, p. 431 (1929).
- (16) BLAIR BELL, WILLIAMS et CUNNINGHAM. — The toxic effects of lead administered intravenously. *Lancet*, t. 209, p. 793 (1925).

- (17) BORREL, DE COULON et BOEZ. — Action des différents métaux sur les tumeurs greffées des rats, par l'ionothérapie. *Soc. Biol. Paris*, t. 87, p. 118 (1922).
- (18) BROOKFIELD. — Blood changes occurring during the course of treatment of malignant disease by lead. *Journ. Path. and Bact.*, n° 31, p. 277 (1928).
- (19) CASPARRI. — *Z. Krebsforschg.*, t. 14, p. 236 (1914).
- (20) CHEVALLIER A. — Contribution à l'étude de la saturnothérapie à la période terminale des affections cancéreuses. *Thèse Lyon*, 1929-1930.
- (21) COKE F. et COOK J.-B. — Notes on the use of lead colloïds in the treatment of cancer. *Brit. Med. Journ.*, II, p. 934 (1926).
- (22) COLLIER et KRAUS. — Zur experimentellen Therapie der Tumoren ; die Wirksamkeit verschiedener Schwermetallverbindungen auf den experimentellen Mäusekrebs. *Z. Krebsforschg.*, t. 34, p. 526 (1931).
- (23) CRAWER et STONE. — The colloïdal lead treatment of malignant disease. *Ann. Surg. Philadelphie*, 1927, p. 347.
- (24) CUNNINGHAM. — The clinical affects of lead in the treatment of malignant disease. *Brit. Med. Journ.*, II, p. 931 (1926).
- (25) DALIMIER R. — Le traitement du cancer par le plomb. *Progrès Médical*, 9 avril 1932, p. 646.
- (26) DATNOW M. — An investigation of the value of lead compounds in the treatment of malignant tumours. *Am. Journ. Cancer*, t. 24, p. 531 (1935).
- (27) DELBET P., GODARD H. et PALIOS C. — Cancer expérimental et sels halogénés de magnésium. *Bull. Assoc. Fr. Et. Cancer*, p. 515 et 525 (1928).

- (28) DELBET P. et PALIOS C. — Action du chlorure de magnésium sur le développement des épithéliomas greffés chez la souris. *Bull. Assoc. Fr. Et. Cancer*, p. 315 (1928).
- (29) DILLING. — Some pharmacological effects of lead. *Brit. Med. Journ.*, II, p. 924 (1926).
- (30) DUROUX E. — Du rôle du plomb dans le traitement du cancer. *Presse Médicale*, 9 février 1937.
- (31) — De l'action locale favorable du plomb dans les cancers ulcérés. *Bull. Méd. Paris*, t. 44, p. 413 (1930).
- (32) — Le traitement du cancer par le plomb est-il en progrès ? *Bull. Méd. Paris*, t. 45, p. 797 (1931).
- (33) DUROUX E. et AGUETTANT N. — Les cancers et le plomb. *Presse Médicale*, juillet 1924.
- (34) ESTAS P. — Rapports du métabolisme avec le cancer du goudron. *Rev. Belg. Sciences Méd.*, t. 1, p. 189 (1929).
- (35) FISCHL et SCHLOSSBERGER. — Handbuch der chemotherapie. Leipzig, 1934.
- (36) FITZWILLIAMS. — The treatment of carcinoma by lead colloids. *Brit. Med. Journ.*, p. 758 (1927).
- (37) FOURNIER L. — L'action du fumarate de plomb dans le cancer. *Congrès Français de Médecine*, XXI^e session, Liège, 1930.
- (38) GIRARD P. — Le plomb et le cancer. *Progrès Médical*, p. 1817 (1927).
- (39) GLYNN E. — The histological changes found in cancerous tissues treated with colloidal lead suspension. *Brit. Med. Journ.*, p. 928 (1926).
- (40) HARVIER. — Le traitement des tumeurs malignes par le plomb. *Paris Méd.*, 16 mars 1929.

- (41) HEFFTER. — Handbuch der experimentellen Pharmacologie, t. III, 3^e partie, p. 1870.
- (42) HIEGER. — *Biochemic Journ.*, t. 20, p. 232 (1926).
- (43) HÜSSY P. — Chemotherapeutische und serologische Untersuchungen am Mäusekarzinom. *Zbl. Gynäk.*, t. 41, p. 737 (1917).
- (44) HYNN. — Abnormal cancer metastasis folloving lead treatment. *Brit. Med. Journ.*, p. 224 (1926).
- (45) KEYSSER. — *Wien. Klin. Wschr.*, t. 26, p. 1664 (1913).
- (46) KNOX. — Lead therapy. *Journ. Amer. Med. Ass.*, n° 2, p. 106 (1929).
- (47) KRAUSE. — Influence des composés organiques du plomb et de l'étain sur le cancer expérimental de la souris. *Journ. Pharm. et Chimie*, août 1929.
- (48) LAVEDAN. — Traitement des tumeurs malignes par le plomb d'après les travaux récents. *Paris Méd.*, 16 avril 1927.
- (49) — . Le traitement des tumeurs malignes par le plomb. *Paris Méd.*, 16 mars 1929.
- (50) LEWIN K. — Über die Verwendung einer Cerium Iodverbindungen Introcid in der Therapie der Geschwulstbildungen. *Med. Klin.*, t. 20, p. 1317 (1924).
- (51) LÆWY et LOISELEUR. — Traitement du cancer par l'oxyde de plomb colloïdal. *Bull. Assoc. Fr. p. Et. Cancer*, n° 8, p. 549 (1928).
- (52) LORENZINI. — Sur la tolérance expérimentale au plomb colloïdal. *Soc. Biol.*, p. 1576 (1928).
- (53) LUMIERE A. — Le cancer, maladie des cicatrices, 1929.
- (54) MAISIN J. — Essai de métallothérapie spécifique des cancers humains. *C. R. Soc. Biol. Paris*, t. 108, p. 808 (1931).

- (55) MAISIN J. et POURBAIX Y. — Le baryum en thérapeutique anticancéreuse. *Rev. Belg. Sc. Méd.*, t. 7, p. 437 (1935).
- (56) MAXWELL C. et BISCHOFF F. — The effect of Thorium, Cerium, Erbium, Yttrium, Didymium, Praseodymium, Manganese and Lead upon transplantable rat tumors. *Journ. of Pharmacol.*, t. 43, p. 61 (1931).
- (57) NABIAS (de). — Quelques indications de l'emploi des injections de cuivre colloïdal dans la thérapeutique des cancers. *Bull. Assoc. Fr. p. Et. Cancer*, t. 19, p. 343 (1930).
- (58) NEUBERG et CASPARRI. — Les substances tumoraffines. *Dtsch. Med. Wschr.*, t. 38, p. 375 (1912).
- (59) OGATA. — *Trans. Jap. Path. Sc.*, t. 11, p. 170 (1921).
- (60) OLDHAM. — A case of sarcoma of the cheek treated by operation and injections of colloïdal lead. *Lancet*, p. 28 (1928).
- (61) PAGNIEZ. — Traitement du cancer par le plomb. *Presse Méd.*, 9 février 1927.
- (62) PRASTINSZKY (von). — Über die Bleitherapie des Krebses und den Einfluss einiger colloïder Metalle auf das Wachstum experimenteller Rattenimpftumoren. *Zschr. Krebsforsch.*, t. 42, p. 245 (1935).
- (63) REDING et SCHLOSSE. — L'action des ions métalliques sur les néoplasmes. *Bull. Acad. Roy. de Belgique*, avril 1924.
- (64) ROUSSY. — La conférence internationale du cancer de Londres : 16-20 juillet 1928. *Presse Méd.*, 8 septembre 1928.
- (65) RUFFO et CALCAGNO. — Le plomb dans le traitement du cancer. *Bol. del Inst. de Méd. exp. Buenos-Ayres*, décembre 1928.

- (66) SIMSON. — Experience of lead treatment of cancer. *Intern. Conf. Cancer Londres*, 1928.
- (67) SLOSSE et REDING. — Technique de l'administration des ions dans les néoplasies. Bruxelles, 1925.
- (68) SOILAND, COSTOLOW, MARTLAND. — The metallic colloïds in the treatment of cancer. *Radiology*, t. 8, p. 469 (1927).
- (69) SUGIURA et BENEDICT. — *Journ. Canc. Res.*, t. 7, p. 329 (1922) et t. 13, p. 340 (1929).
- (70) TIFFENEAU. — Traitement médical du cancer. *Monde Méd.*, p. 721, juin 1932.
- (71) TILLMANT. — Traitement du cancer par le plomb. *Presse Méd.*, 3 décembre 1927.
- (72) TODD. — Recherches sur la chimiothérapie du cancer. Bristol, 1928.
- (73) ULMANN. — Lead treatment of cancer. *Surg. Gyn. Obst. Chicago*, n° 46, p. 119 (1928).
- (74) VERNES A. — *Archives de l'Institut prophylactique*, t. IX, n° 4, p. 253 et 256 (1937).
- (75) WATERMANN. — Sur quelques expériences thérapeutiques basées sur la théorie colloïdale du cancer. *Soc. Biol. Paris*, t. 89, p. 818 (1923) et *C. R. Acad. Sciences*, t. 94, p. 724 (1926).
- (76) WATERS, COLSTON et GAY. — Colloïdal lead with high voltage Roentgentherapy in malignant disease. *Journ. Amer. Med. Ass.*, p. 14 (1929).
- (77) WOOD (F. CARTER). — The action of colloïdal lead on animal tumours. *Brit. Med. Journ.*, II, p. 928 (1926).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
<i>Chapitre premier.</i> — Baryum	11
<i>Chapitre II.</i> — Magnésium	25
<i>Chapitre III.</i> — Cadmium	31
<i>Chapitre IV.</i> — Fer	35
<i>Chapitre V.</i> — Cobalt	43
<i>Chapitre VI.</i> — Cérium	45
<i>Chapitre VII.</i> — Praséodyme	49
<i>Chapitre VIII.</i> — Titane	51
<i>Chapitre IX.</i> — Cuivre	55
<i>Chapitre X.</i> — Plomb	61
<i>Chapitre XI.</i> — Ruthénium et Osmium	75
<i>Chapitre XII.</i> — Multimétallothérapie de Vernes ..	77
CONCLUSIONS	83
BIBLIOGRAPHIE	85



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

00 00 00 IMPRIMEURS-ÉDITEURS 00 00 00

00 42, QUAI GAILLETON, 42 00

00 07 00 00 LYON 00 00 00 00



